

MÁRCIA PANTOJA¹

TATIANE MEDEIROS²

MARIA CAROLINA BACCARIN³

SIRLEI MORAIS⁴

ARLETE MARIA DOS SANTOS FERNANDES⁵

Varição de peso de usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito segundo índice de massa corporal em seguimento de seis anos

Variation of weight among users of the contraceptive with depot-medroxyprogesterone acetate according to body mass index in a six-year follow-up

Artigo original

Palavras-chave

Medroxiprogesterona
Índice de massa corporal
Ganho de peso
Obesidade
Sobrepeso

Keywords

Medroxyprogesterone
Body mass index
Weight gain
Obesity
Overweight

Resumo

OBJETIVO: determinar a variação de peso de mulheres com diferentes Índices de Massa Corporal (IMC), usuárias do injetável trimestral de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) e compará-la à de mulheres em uso de método não hormonal. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo com revisão de prontuários de 226 usuárias de AMPD e 603 controles usuárias de DIU TCu380A. As mulheres foram distribuídas conforme o IMC inicial nas categorias de peso normal (<25 kg/m²), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m²) e obesas (≥30 kg/m²) e seguidas anualmente durante seis anos com medidas de peso e IMC. Aplicou-se o teste estatístico ANOVA para medir a variação de peso entre os grupos em cada categoria de IMC a cada ano. **RESULTADOS:** a média de idade no início do uso do método foi maior no grupo de estudo do que no controle em todas as categorias de IMC 31,6 ± DP 7,1 X 27,4 ± DP 5,5 na categoria peso normal (p<0,0001); 37,3 ± DP 6,8 X 29,2 ± DP 6,0 na categoria sobrepeso (p<0,0001); e 35,3 ± DP 6,4 X 29,7 ± DP 5,8 na categoria obesas (p<0,0001). As usuárias de AMPD tiveram elevação de peso em relação às controles na categoria de sobrepeso (p=0,0082); e o aumento de peso em relação ao tempo também foi maior no grupo de usuárias de AMPD do que nas controles para as categorias de peso normal (p<0,0001) e sobrepeso (p=0,0008). No grupo de obesas não houve variação do IMC entre os grupos nem em relação ao tempo de uso do método. **CONCLUSÕES:** não houve variação de ganho de peso em mulheres obesas usuárias de AMPD. Estudos prospectivos deverão ser realizados com testes metabólicos para determinar os fatores desencadeadores do ganho de peso em mulheres com peso normal e sobrepeso.

Abstract

PURPOSE: to determine weight variation in women with different Body Mass Index (BMI) in use of trimestral injections of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA), and compare it to women users of a non-hormonal method. **METHODS:** retrospective study with the chart review of 226 DMPA users and 603 controls, users of DIU TCu380A. Women were distributed in categories, according to their initial BMI, as having normal weight (<25 kg/m²), overweight (25 to 29,9 kg/m²) and being obese (≥30 kg/m²), and were followed-up for six years, with yearly measurements of weight and BMI. The statistic test ANOVA was used to measure the weight variation among the groups in each BMI category every year. **RESULTS:** the average age at the onset of the method employed was higher in the study group than in the controls, in all the BMI categories: 31.6±SD 7.1 X 27.4±SD 5.5 in the normal weight category (p<0.0001); 37.3±SD 6.8 X 29.2±SD 6.0 in the overweight category (p<0.0001); and 35.3±SD 6.4 X 29.7±SD 5.8 among obese women (p<0.0001). DMPA users showed weight increase as compared to the controls in the overweight category (p=0.0082); and the weight increase along the observation period was also higher among the DMPA users than among the controls, for the normal weight (p<0.0001) and overweight (p=0.0008) categories. In the obese group, there was no BMI variation between the groups, nor along the period during which they were using the method. **CONCLUSIONS:** there was no change in weight gain among DMPA users from the obese category. Prospective studies should be done with metabolic tests to establish the determining factors of weight gain in normal and overweight women.

Correspondência:

Arlete Maria dos Santos Fernandes
Caixa Postal 6181
CEP 13084-971 – Campinas (SP), Brasil
Fone: (19) 3289-2856
Fax: (19) 3289-2440
E-mail: arlete@fcm.unicamp.br

Recebido

2/7/09

Aceito com modificações

27/7/09

Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

¹ Pós-Graduada (Mestrado) do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

² Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

³ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUCCAMP – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Estatística do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Professora-assistente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Introdução

O injetável trimestral de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) obteve aprovação para o uso pelo Food and Drug Administration (FDA) no território norte-americano em 1992, mas já vinha sendo estudado e utilizado para contracepção em outros países desde os anos 1960¹. Trata-se de um contraceptivo injetável utilizado por milhares de mulheres em todo o mundo, principalmente devido à facilidade de uso, alta eficácia e baixo custo^{1,2}, disponível no setor público de muitos países, como o Brasil. Entretanto, o ganho de peso com uso do AMPD é uma das principais causas de descontinuação do método em diferentes grupos de mulheres^{1,3,4}.

A maior parte dos estudos que analisaram a variação de peso entre usuárias de AMPD e alguns deles com controle do peso inicial das mulheres apresentaram resultados controversos⁵⁻⁸. Um estudo prospectivo de longa duração avaliou peso, massa gorda e distribuição central de gordura corporal em mulheres de 18 a 35 anos, 178 usuárias de AMPD e 145 sem método hormonal e encontrou elevação média de peso de 6 kg à custa de massa gorda entre as usuárias, sem mudança nos controles⁵. O ganho de peso foi associado ao tempo de uso do método, enquanto a variação da massa gorda e a taxa de gordura foram associadas ao tempo de uso do método e inversamente à atividade de exercícios físicos regulares. Ao contrário, em estudo prospectivo randomizado duplo-cego controlado com placebo, realizado com uma amostra de 20 mulheres adultas, não foram encontradas diferenças nos parâmetros de consumo, gasto energético e peso entre usuárias de AMPD e controles⁶.

Estudos retrospectivos para avaliar e comparar a variação do peso entre usuárias de AMPD e usuárias de método não hormonal, com períodos de observação de cinco e dez anos, também descreveram resultados controversos^{7,8}.

São escassos os estudos realizados para avaliar a variação de peso em relação ao IMC inicial das mulheres. Estudo realizado com o objetivo de avaliar ganho de peso em usuárias de duas formas de apresentação de AMPD, em análise adicional comparando os diferentes grupos de idade e IMC não encontrou diferenças⁹. Estudos com adolescentes têm descrito que as obesas em uso de AMPD ganham mais peso do que as obesas usuárias de outros métodos^{10,11}.

O objetivo do estudo foi avaliar a variação de peso, tomando-se por base o grupo de IMC (kg/m^2) das mulheres antes de iniciar o uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) durante período de observação de seis anos e comparar a mulheres em uso de contraceptivo não hormonal.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo realizado na Unidade de Reprodução Humana, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O protocolo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

O tamanho da amostra foi calculado com base na diferença de peso em mulheres usuárias de AMPD e não usuárias de AMPD, utilizando-se o ANOVA para medidas repetidas. As estimativas das médias foram realizadas segundo o estudo de Clark⁵ e foi obtido número amostral de 150 mulheres usuárias. Considerou-se um nível de significância de 5% e um poder do teste de 80%.

Foram revisados prontuários médicos de 454 mulheres que optaram pelo uso de AMPD (Depoprovera®, Pfizer, São Paulo, Brasil) e utilizado como grupo de controle os dados de 1.074 mulheres usuárias de dispositivo intrauterino de cobre (DIU TCu380A). Foram incluídas, em ambos os grupos, mulheres com tempo de seguimento mínimo de seis anos ininterruptos usando o método e excluídas mulheres com *diabetes mellitus*, hiper e hipotireoidismo, insuficiência renal crônica, doenças reumáticas com uso crônico de corticoides e transplantadas de qualquer órgão.

Um total de 226 mulheres usuárias de AMPD e 603 usuárias de DIU TCu380A compuseram a amostra estudada. As medidas do peso inicial e altura consideradas para análise foram as do início de utilização do método e a cada ano para o cálculo do IMC (kg/m^2).

Inicialmente, as usuárias e as controles foram distribuídas em três grupos segundo o IMC inicial: grupo de peso normal com mulheres com $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, grupo de sobrepeso com mulheres com $\text{IMC} = 25 \text{ a } 29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ e grupo de obesas com mulheres de $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. A análise entre os grupos quanto às variáveis de controle foi realizada com o uso dos testes de χ^2 , exato de Fisher, *t* de Student e Mann-Whitney¹².

As médias de peso foram comparadas por meio do método ANOVA para medidas repetidas segundo Wilk¹³ e realizou-se análise de covariância com ajuste para a idade para retirar o efeito idade na variação do ganho de peso. Foram calculados as médias e desvio padrão de ganho de peso a cada ano de seguimento. Finalmente, realizou-se descrição da variação do IMC e calculou-se a incidência de obesidade no sexto ano, entre usuárias e controles.

Resultados

No Grupo Peso Normal foram avaliadas 114 usuárias de AMPD e 358 controles; no Grupo Sobrepeso, 80 usuárias AMPD e 183 controles e, no Grupo Obesas, 32 usuárias e 62 controles. A média de idade das mulheres variou nos três grupos de IMC, sendo sempre maior entre as usuárias

de AMPD do que nos controles ($p < 0,0001$) (Tabela 1). Não houve diferença entre as variáveis de peso, altura e número de partos de ambos os grupos (Tabela 1).

Houve elevação progressiva da curva da média de peso nos três grupos ao longo do seguimento, tanto nas usuárias de AMPD quanto nos controles (Figura 1). Para avaliar a variação de peso nos diferentes grupos de IMC inicial durante os seis anos de observação, foi realizada

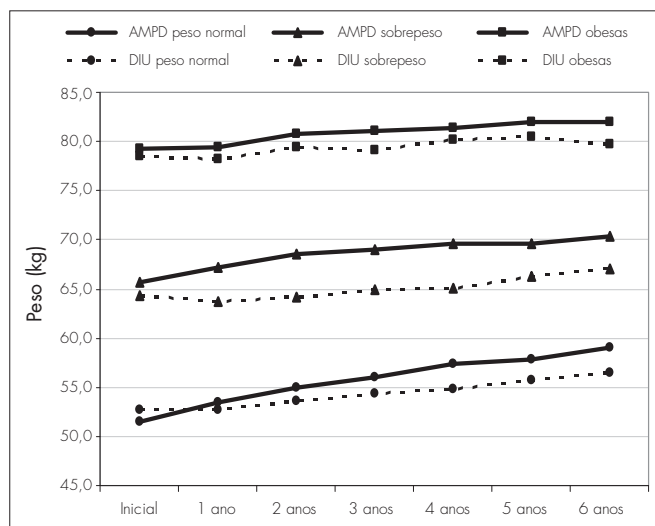


Figura 1 - Variação do peso das mulheres usuárias de AMPD e DIU TCu380 nas categorias de peso normal, sobrepeso e obesas nos seis anos de seguimento.

Tabela 1 – Média e desvio padrão das características das mulheres nos grupos de AMPD e DIU TCu380 segundo as categorias de IMC

Características	D-MPA		DIU TCu380A		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Grupo peso normal (IMC < 25 kg/m²)					
Idade*	31,6	7,1	27,4	5,5	<0,0001
Peso*	51,5	6,3	52,8	6,2	ns
Altura*	154,8	5,9	154,9	5,8	ns
Número partos**	2,5	1,4	2,5	1,4	ns
n	114		358		
Grupo sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²)					
Idade*	37,3	6,8	29,2	6,0	<0,0001
Peso*	65,7	6,2	64,4	5,5	ns
Altura*	154,9	6,4	154,2	5,8	ns
Número partos**	3,1	2,1	3	2,1	ns
n	80		183		
Grupo obesas (IMC ≥ 30 kg/m²)					
Idade*	35,3	6,4	29,7	5,8	<0,0001
Peso*	79,3	9,3	78,4	10,0	ns
Altura*	153,6	6,1	153,9	6,1	ns
Número partos**	3,4	2,2	2,8	2,0	ns
n	32		62		
Total de mulheres	226		603		

* Análise de covariância com ajuste para idade. ANOVA no sexto ano: Grupo Peso Normal efeito grupo $p = NS$ e efeito tempo $p < 0,0001$; Grupo Sobrepeso efeito grupo $p = 0,008$ e efeito tempo $p = 0,0008$; Grupo Obesas efeito grupo e efeito tempo NS.

NS: não significativo.

análise de covariância com ajuste para idade para anular o efeito idade no ganho de peso. A elevação de peso foi maior entre usuárias de AMPD em relação aos controles no grupo sobrepeso ($p = 0,008$). O efeito do tempo de uso do método sobre o ganho de peso foi maior entre as usuárias de AMPD do que entre as controles no Grupo Peso Normal ($p < 0,0001$) e no Grupo Sobrepeso ($p = 0,0008$). No Grupo Obesas, não foi observada diferença na variação do ganho de peso entre usuárias e controles ($p = 0,5$), nem efeito do tempo de uso do método sobre a variação do peso ($p = 0,4$) (Figura 1).

A Tabela 2 mostra a variação da média de peso e desvio padrão (DP) ao longo dos seis anos de uso de AMPD e nos controles. No Grupo Peso Normal, o ganho de peso e DP no sexto ano de seguimento foi de $7,5 \pm 5,8$ kg entre as usuárias e de $3,7 \pm 5,5$ kg nos controles. No Grupo Sobrepeso a média das diferenças foi $4,6 \pm 5,5$ kg nas usuárias e $2,6 \pm 6,4$ kg nos controles e, no Grupo Obesas, o ganho foi de $2,7 \pm 7,7$ kg e $1,3 \pm 8,7$ kg, respectivamente para usuárias e controles. No sexto ano do seguimento, 62,8% das mulheres usuárias de AMPD e 69,3% dos controles mantiveram a categoria de IMC na qual haviam iniciado o estudo, enquanto 33,6% das usuárias e 24% dos controles sofreram elevação do IMC. Em 3,5% das usuárias e 6,7% dos controles houve diminuição do IMC (Tabela 3). No início da observação, 32 mulheres eram obesas no grupo de usuárias e 62 no Grupo Controle. Ao final do sexto

Tabela 2 - Diferença de peso em relação ao peso inicial das mulheres usuárias de AMPD e controles nos seis anos de seguimento segundo faixa de IMC.

Grupo/ano de observação	DMPA		DIU TCu380	
	Média	DP	Média	DP
Grupo peso normal (IMC < 25 kg/m²)				
1º ano	1,9	3,2	0,0	2,9
2º ano	3,4	4,0	0,9	4,0
3º ano	4,5	4,5	1,6	4,4
4º ano	5,9	5,3	2,0	4,5
5º ano	6,3	5,6	2,9	4,7
6º ano	7,5	5,8	3,7	5,5
Grupo sobrepeso (IMC = 25-29,9 kg/m²)				
1º ano	1,5	3,6	-0,6	3,9
2º ano	2,8	4,6	-0,3	5,2
3º ano	3,3	5,3	0,6	5,6
4º ano	3,9	5,2	0,7	7,6
5º ano	3,9	5,9	1,9	16,3
6º ano	4,6	5,5	2,6	6,4
Grupo Obesas (IMC > 30 kg/m²)				
1º ano	0,1	5,4	-0,3	5,6
2º ano	1,4	5,3	0,9	7,0
3º ano	1,8	7,1	0,7	7,0
4º ano	2,0	6,5	1,7	9,0
5º ano	2,7	7,4	2,1	8,0
6º ano	2,7	7,7	1,3	8,7
Total	226		603	

Valores em média e desvio padrão.

Tabela 3 – Variação de categoria de IMC e incidência de obesidade no sexto ano de seguimento nos grupos de usuárias de AMPD e DIU TCu380

Método	IMC inicial (kg/m ²)	Número de mulheres avaliadas	IMC no 6º ano de seguimento						Número de novas obesas	
			Mantiveram		Elevação		Diminuição		n	%
			n	%	n	%	n	%		
DMPA										
<25		114	68	59,6	46	40,4	-	-	7	6,1
25-29,9		80	46	57,5	30	37,5	4	5,0	30	37,5
≥30		32	28	87,5			4	12,5	-	-
Total		226	142	62,8	76	33,6	8	3,5	37	19,1
DIU TCu380										
<25		358	261	72,9	97	27,1	-	-	8	2,2
25-29,9		183	108	59,0	48	26,2	27	14,8	48	25,2
≥30		62	49	79,0	-	-	13	21,0	-	-
Total		603	418	69,3	145	24,0	40	6,7	56	10,3

ano, tornaram-se obesas outras 37 mulheres no grupo de usuárias e 56 mulheres no Grupo Controle. A incidência de obesidade aos seis anos foi de 19,1% no grupo de usuárias e 10,3% no Grupo Controle (Tabela 3).

Discussão

Este estudo teve a limitação de ser retrospectivo. Além disso, como as mulheres foram distribuídas de acordo com o IMC inicial, existiu o viés da média de idade maior no grupo de usuárias. Isto pode ser explicado pela característica das mulheres que costumam eleger o método para anti-concepção eficaz de longo prazo e aquelas com restrição ao uso do estrogênio. Essas razões já fazem com que o perfil da usuária que opta pelo AMPD, em nossa clínica, seja de idade maior que aquelas que optam por outros métodos. Os grupos não tiveram diferenças com relação à paridade, e o nível socioeconômico pode ser considerado similar, já que a origem das mulheres que compuseram a amostra foi o mesmo serviço universitário de planejamento familiar. Entretanto, outros fatores que poderiam interferir no ganho de peso, como hábitos nutricionais e prática de atividade física, não puderam ser avaliados.

Apesar de todas as limitações, nesta coorte estudada as mulheres usuárias de AMPD com peso normal e sobrepeso tiveram ganho de peso maior e foram mais afetadas pelo tempo de uso do método do que as não usuárias, mesmo após o ajuste para idade. Por outro lado, não houve diferença na elevação do peso entre as obesas.

A variação do peso em quilogramas das usuárias de AMPD deste estudo foi semelhante à descrita por estudo multicêntrico da Organização Mundial de Saúde (OMS) que descreveu uma média de elevação de 1,5 kg por ano em 1.216 mulheres randomizadas para o uso de AMPD na dose de 100 ou 150 mg intramuscular a cada 90 dias¹⁴. Apesar disso, ao avaliarmos o ganho em kg em relação ao IMC, ele foi diferente e variou inversamente à categoria de IMC.

Estudos mostraram que o ganho de peso de usuárias de AMPD é decorrente da deposição de gordura^{5,15}. Por outro lado, o IMC tem sido descrito como ótimo indicador de deposição de gordura corporal¹⁶ e, por isso, optamos por utilizá-lo.

Temos informação de um único estudo com mulheres adultas realizado para comparar ganho de peso entre 534 usuárias de AMPD nas formas de administração subcutânea e intramuscular, com participação de mulheres sul-americanas, europeias e asiáticas. Ao final de três anos, restavam em acompanhamento 66 mulheres em uso de AMPD por via subcutânea e 56 por via intramuscular e, na análise adicional para avaliar a variação de peso por idade e IMC, não foram encontradas diferenças⁹. Todavia, foi observado pelos autores que um pequeno número de mulheres apresentou larga variação do peso individual, em torno de 9 kg⁹. Dois estudos com adolescentes avaliaram ganho de peso em relação ao IMC inicial. Um deles, retrospectivo com adolescentes americanas, 117 usuárias de AMPD e 122 controles usuárias de anticoncepcional oral combinado (ACO) distribuídas em “com e sem sobrepeso”, analisou o ganho de peso ao longo de um ano de seguimento. Foi observado ganho médio de 4 kg entre as usuárias de AMPD, o dobro do ganho das usuárias de ACO, e o IMC inicial foi associado ao ganho de peso¹⁰. O segundo estudo também avaliou o ganho de peso em 43 adolescentes usuárias de AMPD obesas e não obesas em até 18 meses de observação, e os resultados mostraram que as obesas ganharam três vezes mais peso do que os controles¹¹. A característica desses dois estudos com amostras de população de adolescentes inviabilizou, no entanto, a comparação aos nossos resultados.

A maior parte das mulheres deste estudo, 66% das usuárias e 76% dos controles, mantiveram ou apresentaram diminuição do IMC ao final do sexto ano de observação. Esses resultados estão de acordo com outros estudos que descreveram pequenas variações, (em torno de 2 kg) na maioria das usuárias de AMPD^{9,14}. Entretanto, em

nosso estudo, uma a cada cinco mulheres do grupo de usuárias de AMPD e uma a cada dez usuárias de DIU tornaram-se obesas ao final do seguimento. A variação de peso das usuárias de DIU pode ser atribuída às alterações que ocorrem no estilo de vida das mulheres ao longo dos anos¹⁷. Mas não se encontrou explicação para a diferente elevação de peso e para a maior incidência de obesidade entre as usuárias de AMPD em relação aos controles.

Ao iniciarmos este estudo, ponderamos a possível influência da indicação de uso do método para mulheres com peso elevado. Por outro lado, temos razões para indicar o injetável AMPD nessas mulheres, pois ao contrário de outros métodos hormonais, existem estudos sobre nível sérico e distribuição da droga que garantem a eficácia para o uso em mulheres com grande porcentagem de gordura corporal¹⁸. Além disso, as mulheres obesas necessitam de

proteção endometrial devido à maior frequência de ciclos anovulatórios, o que seria outra razão para a escolha do método. Os resultados deste estudo mostraram que não houve variações no ganho de peso de mulheres obesas usuárias de AMPD em relação aos controles.

Nossos resultados levantam a hipótese de que é possível que a AMPD possa desencadear alteração metabólica não definida em um número pequeno de mulheres de peso adequado e sobrepeso, e que repercuta no ganho de peso gradativo das usuárias. Essa alteração já estaria presente em mulheres obesas, já que, neste grupo, as usuárias apresentaram a mesma variação de peso dos controles. Consideram-se necessários futuros estudos prospectivos com maior tempo de observação para determinar se de fato existe e qual a alteração metabólica, e quais mulheres teriam maior chance de desencadeá-la com o uso da droga.

Referências

- Haider S, Darney PD. Injectable contraception. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):898-906.
- Bakry S, Merhi ZO, Scalise TJ, Mahmoud MS, Fadiel A, Naftholin F. Depot-medroxyprogesterone acetate: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):1-12.
- Espey E, Steinhart J, Ogburn T, Qualls C. Depo-provera associated with weight gain in Navajo women. *Contraception*. 2000;62(2):55-8.
- Campos JR, Melo VH. Acetato de medroxiprogesterona de depósito como anticoncepcional injetável em adolescentes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(3):181-6.
- Clark MK, Dillon JS, Sowers M, Nichols S. Weight, fat mass and central distribution of fat increase when women use depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1252-8.
- Pelkman C. Hormones and weight change. *J Reprod Med*. 2002;47(9 Suppl):791-4.
- Bahamondes L, Del Castillo S, Tabares G, Arce XE, Perrotti M, Petta C. Comparison of weight increase in users of depot medroxyprogesterone acetate and copper IUD up to 5 years. *Contraception*. 2001;64(4):223-5.
- Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Khaosaad P. Comparative study of weight change between long-term DMPA and IUD acceptors: a clinical evaluation. *Contraception*. 1998;58(3):149-51.
- Westhoff C, Jain JK, Milsom I, Ray A. Changes in weight with depot medroxyprogesterone acetate subcutaneous injection 104 mg/0,65 mL. *Contraception*. 2007;75(4):261-7.
- Mangan SA, Larsen PG, Hudson S. Overweight teens at increased risk for weight gain while using depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002;15(2):79-82.
- Bonny AE, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM, Secic M, Cromer BA. Weight gain in obese and nonobese adolescent girls initiating depot medroxyprogesterone, oral contraceptive pills, or no hormonal contraceptive method. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(1):40-5.
- Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1985.
- Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Multivariate data analysis*. 5th ed. Upper Saddle River: Prentice-Hall; 1998.
- Said S, Omar K, Koetsawang S, Kiriwat O, Srisatayapan Y, Kazi A, et al. A multicentred phase III comparative trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100 mg or 150 mg. 1. Contraceptive efficacy and side effects. World Health Organization Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1986;34(3):223-35.
- Amatayakul K, Sivasomboon B, Thanangkul O. A study of the mechanism of weight gain in medroxyprogesterone acetate users. *Contraception*. 1980;22(6):605-22.
- World Health Organization. *Physical status: the use interpretation anthropometry [Technical Report Series, 854]*. Geneva: WHO; 1995.
- Hassan DF, Petta CA, Aldrighi JM, Bahamondes L, Perrotti M. Weight variation in a cohort of women using copper IUD for contraception. *Contraception*. 2003;68(1):27-30.
- Fotherby K, Koetsawang S. Metabolism of injectable formulations of contraceptive steroids in obese and thin women. *Contraception*. 1982;26(1):51-8.